

O Enigma da Isquemia Sem Dor

Maria Cecília Solimene, Sérgio Ferreira de Oliveira
São Paulo, SP

A isquemia na ausência de dor (“isquemia silenciosa”) é fato conhecido há várias décadas¹. Atualmente, está demonstrado que os episódios isquêmicos silenciosos são muito frequentes em pacientes com doença arterial coronária e a eles se atribuem implicações prognósticas²⁻⁶.

Várias tentativas têm sido feitas para elucidar os mecanismos da não-percepção do fenômeno isquêmico, entretanto, as pesquisas têm conduzido a resultados controversos e, até o presente momento, não se sabe porque alguns indivíduos permanecem assintomáticos em vigência de isquemia ou até mesmo de infarto do miocárdio⁷, e outros referem dor anginosa apenas na minoria dos episódios isquêmicos.

Cecchi e col⁸, analisando as características da isquemia em situações clínicas distintas, chegaram às seguintes verificações: a) em 15 pacientes, que apresentavam episódios com e sem dor, os dolorosos foram menos frequentes que os silenciosos, porém mais longos e associados a maiores graus de infradesnívelamento do segmento de ST, fato relatado por outros⁹; b) em 9 indivíduos totalmente assintomáticos, mas com episódios isquêmicos silenciosos, as características desses episódios não se distinguiram das características dos episódios anginosos registrados em oito outros doentes, com isquemia exclusivamente associada a dor. Esses comportamentos distintos não puderam ser explicados.

Chierchia e col¹⁰ analisaram 14 pacientes com angina instável, internados em unidade coronária e todos foram submetidos a monitorização eletrocardiográfica contínua e a monitorização hemodinâmica à beira do leito. Os episódios isquêmicos silenciosos registrados mostraram-se significativamente mais curtos que os dolorosos e ocasionaram alterações significativamente menores nas pressões arteriais sistêmica e pulmonar e velocidades de contração e relaxamento ventriculares. Desse modo, os autores sugeriram que a isquemia silenciosa refletiria um menor grau de comprometimento miocárdico. Por outro lado, no mesmo doente, episódios isquêmicos dolorosos e silenciosos eram frequentemente semelhantes quanto à duração e repercussão funcional. Mais uma vez, não houve explicação adequada para essas diferenças.

Outros trabalhos demonstraram que os episódios

isquêmicos dolorosos e silenciosos não se distinguem pela duração^{11,12}, alterações eletrocardiográficas^{13,14}, defeitos de perfusão¹⁵ e disfunção ventricular^{16,17} a eles associados.

Na possibilidade de se atribuir características peculiares à isquemia silenciosa, procurou-se verificar se os pacientes que a apresentam seriam diferentes dos anginosos habituais. Entretanto, os indivíduos isquêmicos com e sem angina mostraram-se semelhantes quanto a sexo, idade, fatores de riscos para a doença arterial coronária, presença de infarto prévio do miocárdio e extensão da coronariopatia^{18,19}. Foi sugerido que o comportamento multiarterial coronário predominaria nos pacientes anginosos²⁰. Tal fato não foi confirmado e houve até relato de predomínio da doença multiarterial nos isquêmicos silenciosos²¹.

Há uma década, Cohn²² sugeriu que pacientes com isquemia silenciosa poderiam apresentar um defeito na percepção da dor. O autor partiu da premissa que a angina funciona como um sistema de alerta, indicando o momento de cessar a atividade que desencadeia a isquemia, protegendo o miocárdio de um dano maior e potencialmente letal. Esse sistema de alerta estaria completamente deficiente nos indivíduos com isquemia exclusivamente silenciosa e incompletamente deficiente naqueles com episódios isquêmicos dolorosos e silenciosos. Essa teoria, aparentemente simples, não deixou claro o mecanismo da suposta falha na percepção da dor; a origem e transmissão do impulso doloroso é complexa, envolve o sistema nervoso central e periférico, o órgão-alvo e os fatores psicológicos e culturais que influenciam a negação da dor.

A hipótese de que as vias nociceptivas dos pacientes com isquemia silenciosa estariam degeneradas, não encontra suporte, pois nesses doentes não foi verificada maior incidência de alcoolismo, diabetes ou infarto prévio do miocárdio^{19,23}. Por outra, estudos realizados em Framingham não conseguiram associar a presença de diabetes à ocorrência de infartos silenciosos⁷.

Experiências interessantes têm sido realizadas no estudo da sensibilidade à dor em geral. Droste e Roskamm¹⁹ compararam indivíduos anginosos e isquêmicos silenciosos quanto à resposta a estímulos dolorosos (estímulo elétrico, compressão do braço por torniquete e teste pressórico do gelo). Os dois grupos eram semelhantes quanto a caracteres clínicos e angiográficos; os isquêmicos silenciosos toleraram mais os estímulos mecânicos e mostraram maior limiar à percepção da dor ao estímulo elétrico e ao teste do torniquete. Na época, os autores, baseados em outro relato²⁴, sugeriram que as di-

ferenças na percepção e tolerância à dor poderiam estar relacionadas à liberação de endorfinas. Posteriormente, verificaram realmente que a administração de naxolona, antagonista opióide, reduzia o limiar de percepção e a tolerância à dor de certos indivíduos assintomáticos²⁵. Entretanto, essas verificações não foram confirmadas por Ellestad e Kuan²⁶.

Glaziere e col²⁷ repetiram os experimentos e dosaram os níveis plasmáticos de beta-endorfinas nos períodos controle e após os estímulos dolorosos; esses autores não encontraram diferença significativa entre os valores encontrados para anginosos e para isquêmicos silenciosos. Por outra, Sheps e col²⁸ relataram que indivíduos com isquemia silenciosa ao esforço apresentavam níveis plasmáticos de beta-endorfinas após o exercício significativamente maiores que os de pacientes com angina ao esforço.

Essas controvérsias podem estar fundamentadas nos numerosos fatores que podem modular a respostas endorfinica - traços de personalidade, fatores étnicos, culturais, estresse psicológico, educação e grau de condicionamento físico, entre outros.

É interessante observar que fatores psico-sociais podem influir no relato e na percepção da dor. Sheps e col²⁹ analisaram 32 coronariopatas com teste de esforço positivo, submetidos a testes de personalidade; eles foram classificados como normais, deprimidos e intermediários, conforme padrão pré-estabelecido. Os autores verificaram que os indivíduos deprimidos manifestavam angina com maior frequência que os normais. Os aumentos dos níveis plasmáticos de beta-endorfinas após o esforço eram significativamente menores nos deprimidos quando comparados aos normais; a duração do exercício foi semelhante nos dois grupos.

As relações não explicadas entre hipossensibilidade à dor em geral (incluindo a dor cardíaca), isquemia silenciosa e fatores neurológicos e psicológicos constituem um campo aberto a investigações.

Recentemente, tem sido sugerida uma possível participação dos baroreceptores na percepção do fenômeno isquêmico. Há muito, foi demonstrado que o estímulo elétrico dos nervos do seio carotídeo alivia a dor anginosa³⁰; entretanto, pensava-se que essa ação era devida à atenuação conseqüente dos determinantes do consumo de oxigênio (pressão arterial, frequência cardíaca e contratilidade miocárdica). Hoje, admite-se a possibilidade de um efeito direto da estimulação nervosa na regulação da dor. Experimentalmente, ratos tornados hipertensos, mostraram hipalgesia generalizada³¹. Em clínica, os estudos em Framingham relacionaram a ocorrência de infartos silenciosos à hipertensão arterial⁷. Recentemente, Sheps e col³¹ descreveram uma correlação positiva entre o limiar de percepção da dor anginosa ao esforço e os níveis de pressão arterial sistólica em repouso, mas os próprios autores admitiram que a existência de uma relação causa-efeito entre função autonômica e

sensibilidade à dor está para ser estabelecida.

Atualmente, um grupo de autores desenvolvem pesquisas partindo da hipótese que indivíduos diabéticos com disfunção autonômica sejam mais propensos a apresentar episódios isquêmicos silenciosos^{32,33}. Estudaram então, indivíduos diabéticos e não-diabéticos, equiparáveis em relação a caracteres clínicos básicos e com doença arterial coronária documentada ou altamente provável. Os doentes foram submetidos a testes de esforço e de função autonômica e o limiar à dor anginosa mostrou-se significativamente maior nos diabéticos em relação aos não-diabéticos; nos diabéticos (mas não nos não-diabéticos) houve correlação positiva entre a sensibilidade à dor anginosa e à dor somática e a resposta atenuada da frequência cardíaca à manobra de Valsalva (teste de integridade da função baroreceptora).

Os autores procuraram verificar também o comportamento de indivíduos idosos não-diabéticos³⁴, pois, com o avançar da idade, há uma deterioração da função autonômica³⁵ e sensorial³⁶ e possivelmente um aumento na incidência de isquemia silenciosa. Apesar de o aumento da idade mostrar alguma relação com o aumento do limiar da dor anginosa, não houve correlação entre esse último parâmetro e a disfunção autonômica revelada pela resposta à manobra de Valsalva. Por outra, não foi encontrada relação entre hipertensão arterial e limiar de percepção da dor, conforme sugerido por alguns autores³⁷. Em idosos não-diabéticos, embora a hipertensão arterial sistólica seja freqüente, devem existir outros mecanismos para explicar a menor sensibilidade à dor.

Apesar de todos esses estudos serem intrigantes, devemos ter em mente que alterações da percepção de estímulos dolorosos não estão necessariamente associados a presença de isquemia silenciosa. Futuras investigações se fazem necessárias para desvendar esse enigma que permanece sem solução.

Referências

1. Wood P, Gregor M, Magidson O, Whittaker W - The effort test in angina pectoris. *Br Heart J*, 1950; 12: 363-71.
2. Cohn PF - Silent myocardial ischemia: classification, prevalence and prognosis. *Am J Med*, 1985; 79(suppl. 3A): 2-6.
3. Erikssen J, Thaulow E, Cohn PF - Long-term prognosis of fifty totally asymptomatic middle-aged men with silent myocardial ischemia and angiographically documented coronary artery disease. *Circulation*, 1987; 76(suppl. IV): IV-77.
4. Deedwania PC, Carbajal EV - Silent myocardial ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. *Circulation*, 1990; 81: 748-56.
5. Gottfried SO, Wesfeldt ML, Oyang P, Mellits ED, Gerstenblith G - Silent ischemia predicts infarction and death during 2 year follow-up of unstable angina. *J Am Coll Cardiol*, 1987; 10: 756-60.
6. Solimene MC - Isquemia silenciosa após infarto do miocárdio não complicado. Estudo em indivíduos assintomáticos. São Paulo, 1990. (Tese Livre-Docencia - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
7. Kannel WB, Abbott RD - Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an update on the Framingham study. *N Engl J Med*, 1984; 311: 1144-7.

8. Cecchi AC, Dovellini EV, Marchi F, Pucci P, Santoro GM, Fazzini PF - Silent myocardial ischemia during ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with effort angina. *J Am Coll Cardiol*, 1983; 1: 934-9.
9. Carboni GP, Labiri A, Cashman PMM, Ralfery ER - Ambulatory heart rate and ST-segment depression during painful and silent myocardial ischemia in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1987; 59: 1029-34.
10. Chierchia S, Lazzari M, Freedman B, Brunelli C, Maseri A - Impairment of myocardial perfusion and function during painless myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 1983; 1: 924-30.
11. Schang SJ Jr, Pepine CJ - Asymptomatic S-T segment depression during daily activity. *Am J Cardiol*, 1977; 39: 396-402.
12. Deanfield JE, Selwyn AP, Chierchia S, Maseri A, Ribeiro P, Krikler S, Morgan N - Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet*, 1983; 3: 753-8.
13. Figueras J, Singh BN, Ganz W, Charuzi Y, Swan HJC - Mechanism of rest and nocturnal ischemia: observations during continuous hemodynamic and electrocardiographic monitoring. *Circulation*, 1979; 59: 955-62.
14. Guazzi M, Polese A, Fiorentini C, Magrini F, Olivari ME, Bartorelli C - Left and right heart hemodynamics during spontaneous angina pectoris. Comparison between angina with ST-segment depression and angina with ST-segment elevation. *Br Heart J*, 1975; 37: 401-10.
15. Maseri A, Parodi O, Servi S, Pesola A - Transient transmural reduction of myocardial blood flow, demonstrated by thallium-201 scintigraphy, as a cause of variant angina. *Circulation*, 1976; 54: 280-8.
16. Hirzel HO, Leutwyler R, Krayenbuehl HP - Silent myocardial ischemia: hemodynamic changes during dynamic exercise in patients with proven coronary artery disease despite absence of angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*, 1985; 6: 275-84.
17. Cohn PF, Brown EJ Jr, Wynne J, Holman BL, Atetkins HL - Global and regional left ventricular ejection abnormalities during exercise in patients with silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 1983; 1: 931-3.
18. Lindsey HE, Cohn PF - Silent myocardial ischemia during and after exercise testing in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*, 1978; 95: 441-7.
19. Droste C, Roskamm H - Experimental pain measurement in patients with asymptomatic myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 1983; 1: 940-5.
20. Weiner DA, McCabe C, Hueter DC, Ryan TJ, Hood WB Jr - The predictive value of angina chest pain as an indicator of coronary disease during exercise testing. *Am Heart J*, 1978; 96: 458-62.
21. Kunkes SH, Pichard AD, Smith H Jr, Gorlin R, Herman MV, Kupersmith J - Silent ST-segment deviations and extent of coronary artery disease. *Am Heart J*, 1980; 100: 813-20.
22. Cohn PF - Silent myocardial ischemia in patients with a defective anginal warning system. *Am J Cardiol*, 1980; 45: 07-702.
23. Callahan PR, Froelicher VF, Klein J, Rish M, Dubach P, Friis R - Exercise induced silent ischemia: age, diabetes, previous myocardial infarction and prognosis. *J Am Coll Cardiol*, 1989; 14: 1175-80.
24. Van Rijn T, Rabkin SW - Effect of naxolone, a specific opioid antagonist on exercise induced angina pectoris (abstr). *Circulation*, 1981; 64(suppl VI): IV-149.
25. Droste C, Meyer-Blankenburg H, Greenlee MW, Roskamm H - Effect of physical exercise on pain thresholds and plasma beta-endorphins in patients with silent myocardial ischemia. *Eur Heart J*, 1988; 9(Suppl 9): 25-33.
26. Ellestad MH, Kuan P - Naxolone and asymptomatic ischemia: failure to induce angina during exercise testing. *Am J Cardiol*, 1984; 54: 982-4.
27. Glaziere JJ, Chierchia S, Brown MJ, Maseri A - The importance of generalized defective perception of painful stimuli as a cause of silent myocardial ischemia in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1986; 58: 667-72.
28. Sheps DS, Adams KF, Hinderliter A et al - Endorphins are related to pain perception in coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1987; 59: 523-7.
29. Sheps DS, Light KC, Bragdon EF, Herbst MC, Hinderliter AL - Relationship between chest pain, exercise endorphin response and depression (abstr). *Circulation*, 1989; 80(Suppl II): II-225.
30. Braunwald E, Epstein SE, Glick G, Wechsler AS, Braunwald NS - Relief of angina pectoris by electrical stimulation of the carotid-sinus nerves. *N Engl J Med*, 1967; 277: 1278-83.
31. Sheps DS, Maixner W, Hinderliter AL - Mechanisms of pain perception in patients with silent myocardial ischemia. *Am Heart J*, 1990; 119: 983-7.
32. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD - Exactional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 72-7.
33. Umachandran V, Ranjadayalan K, Ambepityia G, Marchant B, Kopelman PG, Timmis AD - The perception of angina in diabetes: relation to somatic pain threshold and autonomic function. *Am Heart J*, 1991; 121: 1649-54.
34. Umachandran V, Ranjadayalan K, Ambepityia G, Marchant B, Kopelman PG, Timmis AD - Aging, autonomic function, and Me perception of angina Br Heart J, 1991; 66: 15-18
35. Collins KJ, Exton-Sith AK, James MH, Oliver DJ - Functional changes in autonomic response with ageing. *Age Ageing*, 1980; 9: 17-24.
36. Harkins SW, Price PP, Martelli M - Effects of age pain perception: thermonociception. *J Gerontol*, 1986; 41: 58-63.
37. Miller PF, Sheps DS, Bragdon EF et al - Aging and pain perception in ischemic heart disease. *Am Heart J*, 1990; 120: 22-30.